


# Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management

R. A. Montgomery<sup>1</sup> | A. Loupy<sup>2</sup> | D. L. Segev<sup>3</sup>

***DRA. POMERANZ***

***ENERO 2018***

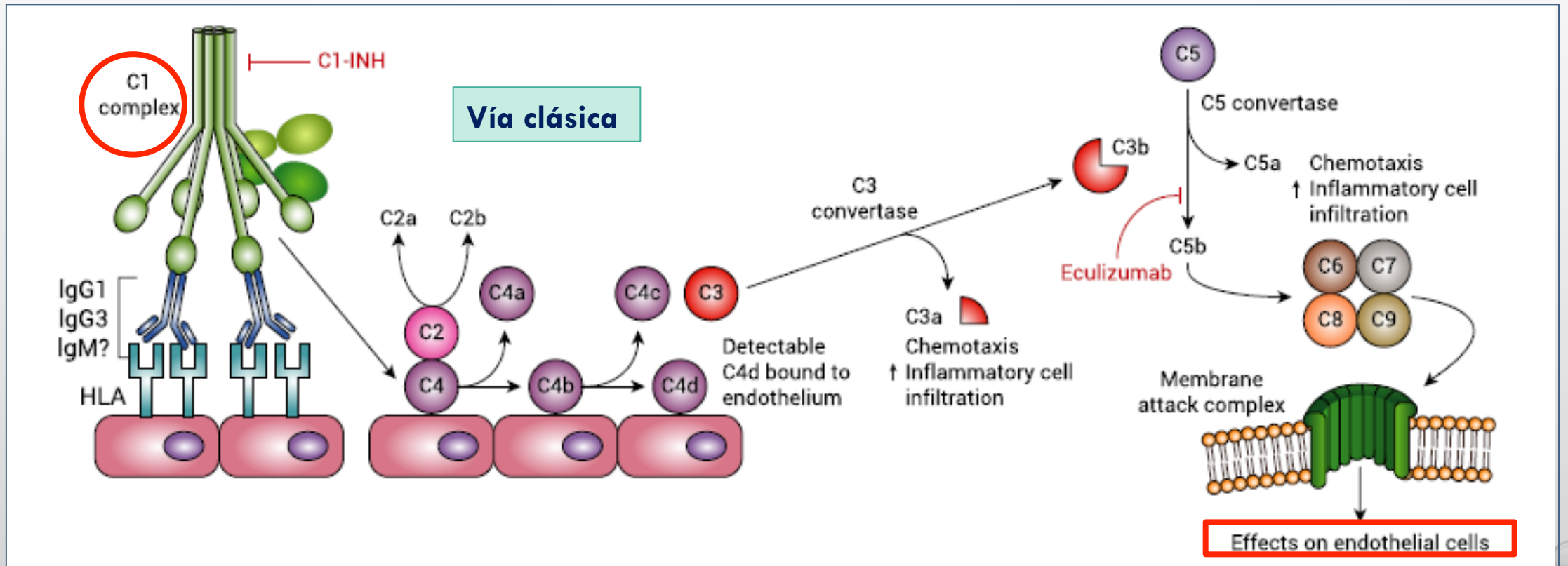
- AMR afecta 1-10% de los injertos renales
  - 30% de los pacientes hipersensibilizados (a pesar de desensibilizar)
- Los DSA preformados provienen de plasmocitos de larga vida  $\frac{1}{2}$  que se encuentran en la MO
  - No tienen gran capacidad de formar Ac
- El AMR es producido principalmente por céls B de memoria en el ganglio linfático regional
  - Exposición a HLA y activación T dependiente  Expansión clonal, diferenciación de plasmablasto a plasmocito y formación de Ac. Luego migran al bazo (corta vida  $\frac{1}{2}$ ) o MO (larga vida  $\frac{1}{2}$ )
- De novo DSA: rechazos tempranos (semanas a meses) o tardíos/ crónicos (de novo DSA, eliminación incompleta de DSA post AMR, persistencia de DSA luego de desensibilización)
  - DSA de novo y rechazo humoral crónico son causas importantes de pérdida del injerto



# ***EL MEJOR TRATAMIENTO ES LA PREVENCION***

- DONANTES PAREADOS
- DESENSIBILIZACION + DONANTES PAREADOS
- ESTRATEGIAS DE SELECCIÓN DE MISMATCHES ACEPTABLES

# FISIOPATOLOGIA



**INJURIA MICROVASCULAR AGUDA  
(GLOMERULITIS, CAPILARITIS PERITUBULAR,  
TROMBOS) O CRÓNICA (GP DEL TX)**

- La intensidad de la activación del complemento depende de factores locales y sistémicos
  - Intensidad del Ac
  - Isotipo de Ac
    - IgG3 e IgG1 DSA tienen > fijación de C1q
  - Densidad de epitopes
  - Concentración local de proteínas reguladoras del complemento
- C4d se une en forma covalente al tejido y puede permanecer semanas
- La **inflamación crónica** lleva a proliferación celular, duplicación de la MB, interposición mesangial, multilaminación de MB glomerular y peritubular

**TABLE 1** Summary of revised (Banff 2013) classification of AMR in renal allografts. From Haas<sup>19</sup>

**Acute/active AMR: all 3 features must be present<sup>a,b</sup>**

1. Histologic evidence of acute tissue injury, including 1 or more of the following:
  - Microvascular inflammation ( $g > 0$  and/or  $ptc > 0$ )
  - Intimal or transmural arteritis ( $v > 0$ )
  - Acute thrombotic microangiopathy
  - Acute tubular injury
2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including at least 1 of the following:
  - Linear C4d staining in peritubular capillaries
  - At least moderate microvascular inflammation ( $[g + ptc] \geq 2$ )
  - Increased expression of validated gene transcripts in the biopsy tissue indicative of endothelial injury
3. Serologic evidence of donor-specific antibodies (DSAs) (HLA or other antigens)

**Chronic, active AMR: all 3 features must be present<sup>a</sup>**

1. Morphologic evidence of chronic tissue injury, including 1 or more of the following:
  - Transplant glomerulopathy ( $cg > 0$ ), if no evidence of chronic thrombotic microangiopathy (TMA)
  - Severe peritubular capillary basement membrane multilayering
  - Arterial intimal fibrosis of new onset
2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including at least 1 of the following:
  - Linear C4d staining in peritubular capillaries
  - At least moderate microvascular inflammation ( $[g + ptc] \geq 2$ )
  - Increased expression of validated gene transcripts in the biopsy tissue indicative of endothelial injury
3. Serologic evidence of DSAs (HLA or other antigens)

**C4d staining without evidence of rejection: all 3 features must be present**

1. Linear C4d staining in peritubular capillaries
2.  $g = 0$ ,  $ptc = 0$ ,  $cg = 0$ ,  $v = 0$ ; no TMA, no peritubular capillary basement membrane multilayering, no acute tubular injury
3. No acute cell-mediated rejection or borderline changes

# DIAGNÓSTICO

- **Múltiples fenotipos** (relacionado con tipo de Ac, intensidad, timing)
- **Banff 2013:** AMR subclínico, AMR con C4d -, AMVR (antibody mediated vascular rejection: máximo riesgo de pérdida del injerto)
- Espectro **continuo** de daño (AMR subclínico, agudo, crónico)
- **AMR tempranos:** en gral por DSA preformados (aunque puede ser en cualquier momento). Puede causar pérdida del injerto, pero si responde al tto en gral los DSA desaparecen
- **AMR tardío:** ( $> 3m$ ) puede ser mixto (celular y por Ac) y con respuesta pobre al tto. Lo mismo sucede con los crónicos y algunos subclínicos

# RECHAZO C4D NEGATIVO

- Alta expresión de ENDATs (indicador de daño del endotelio por Ac) se asocia a pérdida del injerto en forma independiente del C4d <sup>1</sup>
- Los AMR C4d- son menos severos <sup>2</sup>, pero igual se asocian a pérdida del injerto <sup>3</sup>
- Banff 2013: se reemplaza el criterio C4d + por “evidencia de interacción reciente entre el Ac con el endotelio”
- Patrones de C4d +:
  - Difuso peri capilar tubular
  - Focal lineal pct
  - Endotelial en glomérulo
  - Arteriolar

1-Sis B, Halloran PF. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant.* 2009;9:2312-2323.

2-Loupy A, Hill GS, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant.* 2009;9:2561-2570.

3-Orandi BJ, Kraus ES, et al. Presentation and outcomes of C4d-negative antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16:213-220.

# TRATAMIENTO

- Múltiples estrategias combinadas para atacar múltiples vías patogénicas

- PF o inmunoadsorción
- IVIG (100 mg/kg o 2g/kg)
- Esteroides
- Rituximab

*Combinaciones más usadas <sup>1</sup>*

<sup>1</sup>-Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger KL. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: A clinical practice survey. *Clin Transplant*. 2015;29:118-123.



- **PF e IA** remueven IgG sérica
- El equilibrio con la IgG intersticial sucede a las 48 hs
- **IVIG** en bajas dosis impide el rebote endógeno post remoción
  - Además aporta Ig antimicrobianas
  - En altas dosis tiene efecto inmunomodulador sobre linf B y T, incluyendo apoptosis B y modulación de señales B
- Sin embargo, si los niveles de DSA exceden la capacidad terapéutica de IVIG/PF va a existir daño endotelial
  - ***Rituximab***
  - ***Inhibidores del proteosoma***
  - ***Inhibidores C5y C1 estearasa***
  - ***Anti receptor IL-6***
  - ***IdeS***

# ANTI CD-20

- CD 20 se encuentra en superficie de pre-B y B maduras
- Causa lisis celular dependiente del complemento y citotoxicidad mediada por Ac
- Parece inefectivo en el tto del AMR
  - Plasmocitos no expresan CD-20
- Revisión sistemática de 10 pequeños trials retrospectivos: el uso de Rituximab en AMR tendría mejor Fx del injerto <sup>1</sup>
  - Efecto favorable dado por 2 trabajos solamente
- Revisión sistemática de 21 estudios en desensibilización
  - Sin beneficio en hipersensibilizados <sup>2</sup>
- Mejor pronóstico en IVIG/PF/Rituximab que altas dosis IVIG <sup>3</sup>
  - Beneficio probablemente dado por la PF
- Podría ser beneficioso en desensibilización para prevenir respuestas anamnésicas

1-Hychko G, Mirhosseini A, Parhizgar A, Ghahramani N. A systematic review and meta-analysis of rituximab in antibody-mediated renal allograft rejection. *Int J Organ Transplant Med.* 2011;2:51-56

2-Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. *Transplantation.* 2014;98:794-805

3-Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009;9:1099-1107.

# INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA

- **Bortezomib** altera el proceso normal de degradación proteica
  - Debido a la continua producción de Ac los plasmocitos son afectados
  - Sin embargo, la depleción de plasmocitos puede gatillar el aumento de Sx de Ac por céls B de los centros germinales y expansión T helper folicular
  - Esta es la causa del modesto efecto en intensidad de Ac anti HLA usado en monoterapia
- Pequeñas series y reportes de casos avalan su uso en AMR, en combinación con PF, IVIG o Rituximab
- AMR crónico: no mejora el VFG adicionando Bortezomib a PF + IVIG <sup>1</sup>
  - *Mínimo efecto en Ac HLA clase II* <sup>2</sup>

1-Gupta G, et al. Late antibody-mediated rejection in renal allografts: outcome after conventional and novel therapies. *Transplantation*. 2014;97(12):1240-1246.

2- Philogene MC, Zachary AA. Differential effect of bortezomib on HLA class I and class II antibody. *Transplantation*. 2014;98(6):660-665.

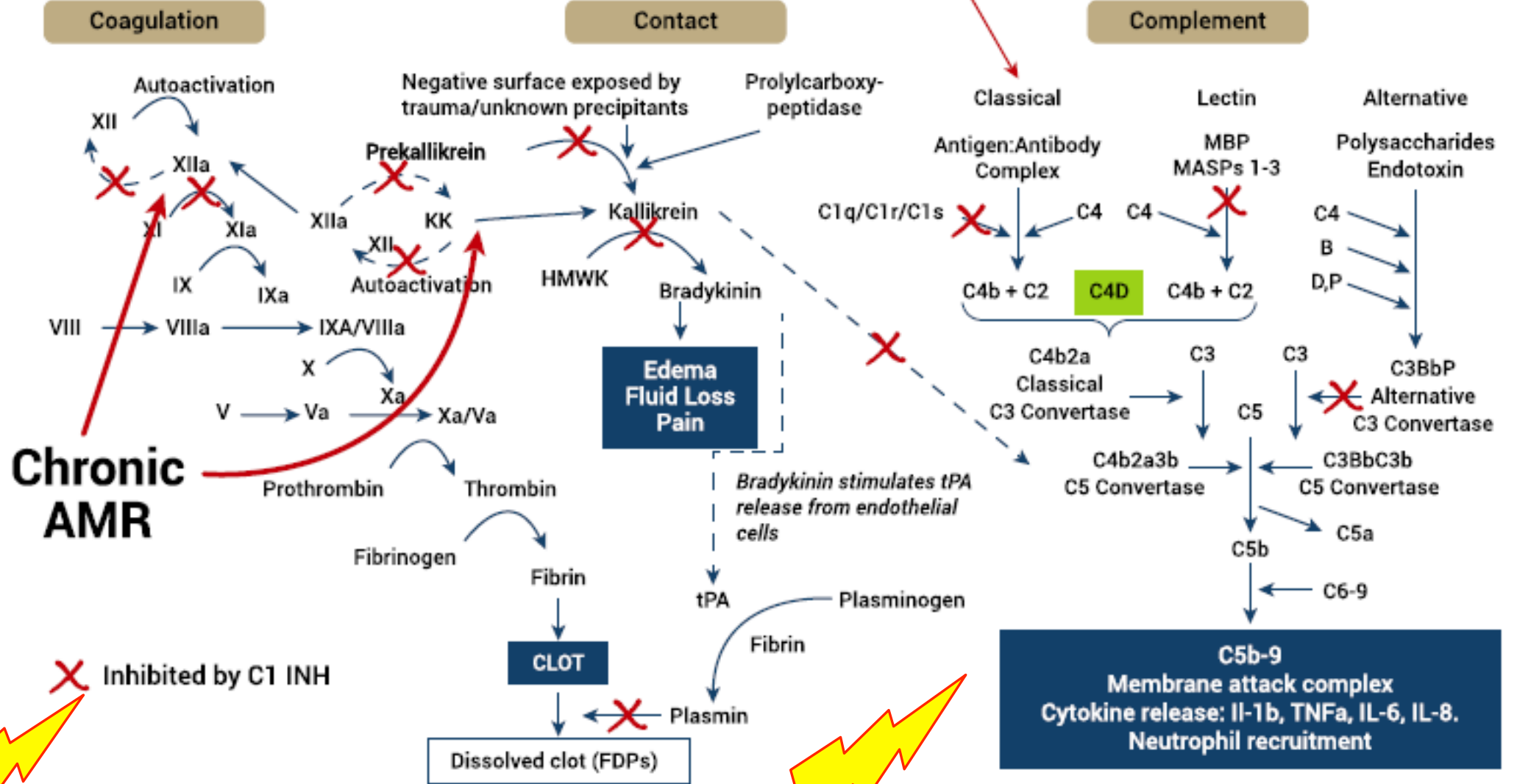
# TOCILIZUMAB

- **Anti R IL-6**
- Estudios fase I/II en AMR crónico refractarios y en pacientes difíciles de desensibilizar
- Parece bien tolerado y seguro
- No hay al momento estudios randomizados y controlados

*-Choi J, Aubert O, Vo A, et al. Assessment of tocilizumab (anti-IL-6 receptor monoclonal) as a potential treatment for chronic antibody mediated rejection and transplant glomerulopathy in HLA sensitized renal allograft recipients. Am J Transplant. 2017;17:2381 -2389.*

*-Vo AA, Choi J, Kim I, et al. A phase I/II trial of the interleukin-6 receptor-specific humanized monoclonal (tocilizumab) + intravenous immunoglobulin in difficult to desensitize patients. Transplantation. 2015;99(11):2356 -2363.*

# Acute and Chronic AMR



**Destruction of Kidney Allograft**

# ECULIZUMAB

- IgG monoclonal humanizada que se une a C5
  - Uso off label en Tx para prevención y tto SUHa, SAF, y SAF catastrófico
  - Estudio Mayo Clinic 26 hipersensibilizados con donante vivo <sup>1,2</sup>
  - Eculizumab + PF > reducción en AMR que PF
    - No se redujo la incidencia de AMR crónico a 1-2 años
    - Si bajo nivel de DSA, protección contra GP del Tx
  - 24 pac con AMR severo postTx con donante vivo y desensibilización: esplenectomía + eculizumab (adicionados a PF/IVIG baja dosis) > grado de rescate y protección contra GP del Tx <sup>3</sup>
  - Pobre efecto en AMR crónico y AMR C4d – <sup>4,5</sup>

1-Stegall MD, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:2405-2413.

2-Cornell LD, Stegall MD. Positive crossmatch kidney transplant recipients treated with eculizumab: Outcomes beyond 1 year. *Am J Transplant.* 2015;15:1293-1302.

3-Orandi BJ, et al. Eculizumab and splenectomy as salvage therapy for severe antibody-mediated rejection after HLA-incompatible kidney transplantation. *Transplantation.* 2014;98:857-863

4-Kulkarni S, et al. Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients: A pilot randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2017;17(3):682-691.

80. Burbach M, et al. Report of the inefficacy of eculizumab in two cases of severe antibody-mediated rejection of renal grafts. *Transplantation.* 2014;98:1056-1059.

# INHIBIDORES C1 ESTEARASA

- C1-INH es un inhibidor de serino proteasa que inactiva C1r y C1s
  - Regula proteasas de vía clásica y de las lectinas
  - Regula cascada de coagulación y permeabilidad vascular e inflamación mediadas por kininas
- Luego de la activación del C1q por Ac/IC, C1INH disocia C1r y C1s, lo que previene la formación de la C3 convertasa
- 2 productos: **BERINERT Y CINRYSE**

# BERINERT

- Estudio fase I/II de Berinert en pac sensibilizados como prevención de AMR<sup>1</sup>
  - Desensibilización con IVIG altas dosis y rituximab c/s PF + Berinert
  - Menos rechazo agudo, DGF y Ac fijadores de C1q
- En tratamiento de AMR refractario, mejoró la Fx renal en combinación con altas dosis de IVIG<sup>2</sup>

1-Vo AA, Zeevi A, Choi J, et al. A phase I/II placebo-controlled trial of C1-inhibitor for prevention of antibody-mediated rejection in HLA sensitized patients. *Transplantation*. 2015;99:299-308.

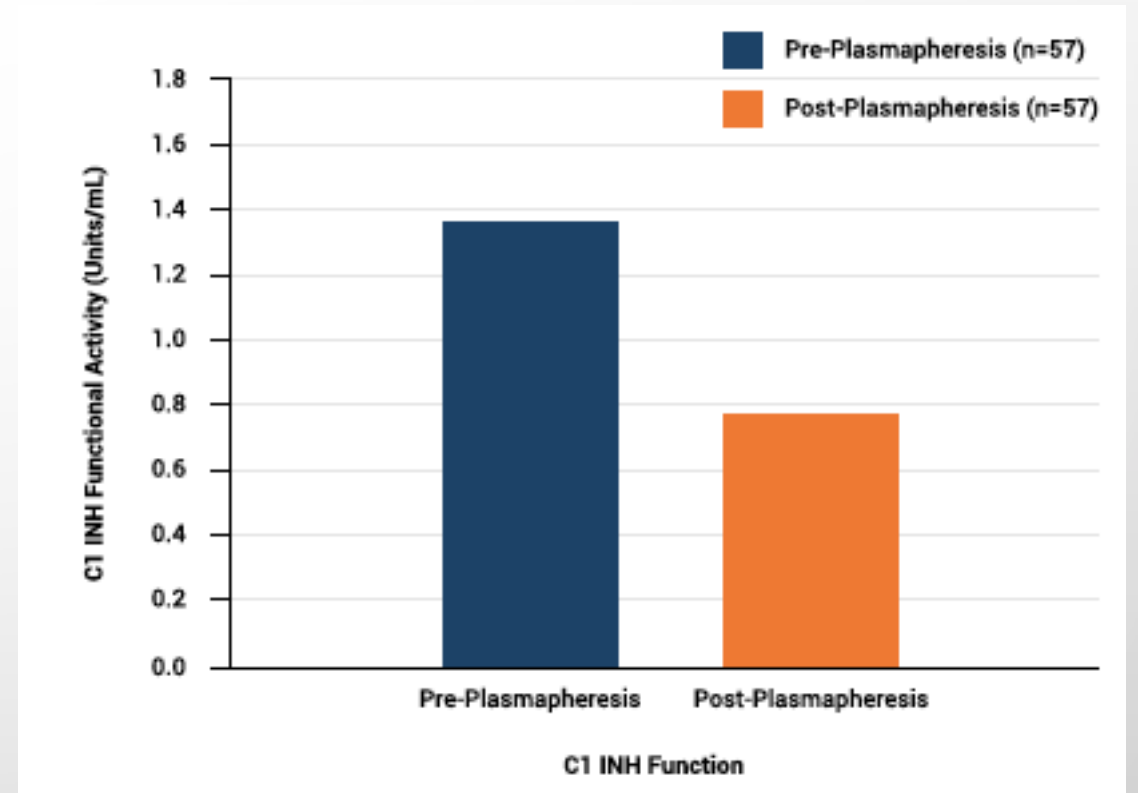
2-Viglietti D, Gosset C, Loupy A, et al. C1 Inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: A pilot study. *Am J Transplant*. 2016;16: 1596-1603



- Estudio multicéntrico fase IIb para ver efectividad y seguridad en tratamiento de AMR (Tx sensibilizados)<sup>1</sup>

- Sin diferencias en histología
- Menos GP del Tx a 6 meses
- La PF disminuye la concentración del C1INH en un 17.6% y su actividad en 43%
- Reposición de C1INH durante tto con PF?

## CINRYZE



1-Montgomery RA, et al. Plasma-derived C1 esterase inhibitor for acute antibody mediated rejection following kidney transplantation: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Am J Transplant. 2016;16:3468-3478.

## IDES

- Enzima que degrada IgG del *Streptococcus pyogenes*
- Neutraliza todas las IgG del cuerpo a las 4 hs de su administración
- Rebote y reconstitución completa al día 14
- En estudio por posibles EA serios asociados con la droga

# CÓMO MEJORAR EL PRONÓSTICO DEL AMR?

- **AMR es una patología muy heterogénea**

- Hay que refinar en forma más precisa todos los fenotipos y patrones de rechazo (clínica, histología, inmunología, genética)

- **Tipos de Ac**

- Fijación C1q, MFI, subtipo IgG, preformados vs de novo
- Clase II más difíciles de eliminar con PF, mayor asociación con AMR crónico y GP del Tx

- **Activación genética**

- En desarrollo "microscopio molecular" en Alberta. Test basados en microarray que incluye genes asociados a AMR

- **Ac no HLA** (anti endotelio, MICA, AT1R) causan similar patrón de injuria que Ac HLA.

- Terapéutica similar basada en case reports y series pequeñas